



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 30645 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/135; A61K 31/15; A61K 31/165; A61K 31/343; A61K 31/381; A61K 31/4468**
- (43) Date de publication : **03.08.2009**

-
- (21) N° Dépôt : **31638**
- (22) Date de Dépôt : **13.02.2009**
- (30) Données de Priorité : **31.07.2006 FR 06/07050 ; 07.02.2007 FR 07/00863**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/FR2007/001314 30.07.2007**
- (71) Demandeur(s) : **SANOFI AVENTIS, 174 Avenue De France F-75013 Paris (FR)**
- (72) Inventeur(s) : **GRIEBEL, Guy ; COHEN, Caroline ; LOUIS, Caroline ; ARVANITIS, Lisa**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**

-
- (54) Titre : **COMPOSITION PHARMACEUTIQUE CONTENANT EN ASSOCIATION LE SAREDUTANT ET UN INHIBITEUR SELECTIF DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE OU UN INHIBITEUR DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE/ NOREPINEPHRINE**
- (57) Abrégé : La présente invention a pour objet des compositions pharmaceutiques contenant en association le (S)-(-)-N-[4-(4-acétamido-4-phénylpipéridin-1-yl)-2-(3,4-dichlorophényl)butyl]-N-méthylbenzamide ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables avec un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ou avec un inhibiteur de la recapture de la sérotonine/norépinephrine.

RESUME

La présente invention a pour objet des compositions pharmaceutiques contenant en association le (S)-(-)-N-[4-(4-acétamido-4-phénylpipéridin-1-yl)-2-(3,4-dichlorophényl)butyl]-N-méthylbenzamide ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables avec un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ou avec un inhibiteur de la recapture de la sérotonine/norépinephrine.

COMPOSITION PHARMACEUTIQUE CONTENANT EN ASSOCIATION LE
SAREDUTANT ET UN INHIBITEUR SELECTIF DE LA RECAPTURE DE LA
SEROTONINE OU UN INHIBITEUR DE LA RECAPTURE DE LA
SEROTONINE/NOREPINEPHRINE.

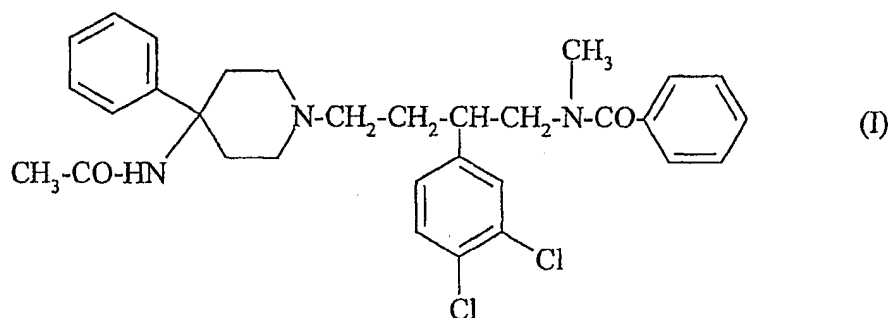
5

La présente invention a pour objet des compositions pharmaceutiques contenant en association le (S)-(-)-N-[4-(4-acétamido-4-phénylpipéridin-1-yl)-2-(3,4-dichlorophényl)butyl]-N-méthylbenzamide ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables avec un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ou avec un inhibiteur de la recapture de la sérotonine/norépinephrine.

10

Le (S)-(-)-N-[4-(4-acétamido-4-phénylpipéridin-1-yl)-2-(3,4-dichlorophényl)butyl]-N-méthylbenzamide dont la dénomination commune internationale est saredutant, de formule :

15



20

ci-après dénommé composé A, et ses sels pharmaceutiquement acceptables ont été décrits comme des antagonistes non peptidiques, puissants et sélectifs des récepteurs NK₂ de la neurokinine A (Life Sciences, 1992, 50(15), PL101-PL106) et peuvent être préparés selon les brevets EP 0 474 561 ou US 5 236 921.

25

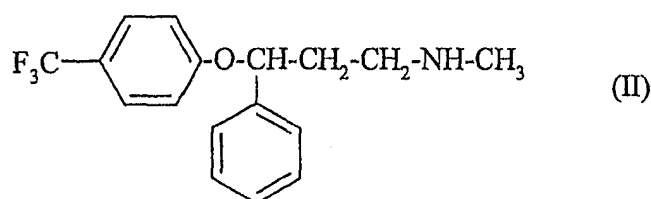
Les sels sont les sels avec des acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables classiques tels que le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le méthanesulfonate, le méthylsulfate, l'acétate, l'oxalate, le maléate, le fumarate, le succinate, le naphthalène-2-sulfonate, le glyconate, le gluconate, le citrate, l'iséthionate, le benzènesulfonate, le paratoluènesulfonate.

30

Par inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (SSRI de l'anglais Selective Serotonin Reuptake Inhibitor) on entend un composé tel que, par exemple :

- le (±) N-méthyl-3-phényl-3-[4-(trifluorométhyl)phénoxy]propan-1-amine, dont la dénomination commune internationale est fluoxetine, de formule :

35



5

ci-après dénommé composé B, et ses sels pharmaceutiquement acceptables qui peuvent être préparés selon le brevet US 4 314 081;

- 10 - le 1-[3-(diméthylamino)propyl]-1-(4-fluorophényl)-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-carbonitrile, dont la dénomination commune internationale est citalopram et ses sels pharmaceutiquement acceptables, qui peuvent être préparés selon le brevet US 4 136 193 ;
- 15 - le S-(+)-1-[3-(diméthylamino)propyl]-1-(4-fluorophényl)-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-carbonitrile dont la dénomination commune internationale est escitalopram et ses sels pharmaceutiquement acceptables qui peuvent être préparés selon le brevet EP 0 347 066 or US 4,943,590 ;
- le trans-(-)-3-[(1,3-benzodioxol-5-yloxy)méthyl]-4-(4-fluorophényl)pipéridine, dont la dénomination commune internationale est paroxetine et ses sels pharmaceutiquement acceptables, qui peuvent être préparés selon les brevets US 3 912 743 et US 4 007 196 ;
- 20 - le (1S-cis)-4-(3,4-dichlorophényl)-1,2,3,4-tétrahydro-N-méthyl-1-naphtalèneamine, dont la dénomination commune internationale est sertraline et ses sels pharmaceutiquement acceptables, qui peuvent être préparés selon le brevet US 4 536 518 ;
- 25 - le 5-méthoxy-1-[4-(trifluorométhyl)phényl]-1-pentanone-O-(2-aminoéthyl)oxime, dont la dénomination commune internationale est fluvoxamine et ses sels pharmaceutiquement acceptables, qui peuvent être préparés selon le brevet US 4 085 225 ;

30

Par inhibiteur de la recapture de la sérotonine/norépinephrine (SNRI de l'anglais Selective Serotonin/Norepinephrine Reuptake Inhibitor) on entend un composé tel que, par exemple :

35

- le 1-[2-diméthylamino-1-(4-méthoxyphényl)éthyl]cyclohexan-1-ol dont la dénomination commune internationale est venlafaxine, et ses sels pharmaceutiquement acceptables, qui peuvent être préparés selon le brevet EP 0 112 669 ;
- le (+)-(S)-N-méthyl-3-(1-naphtyloxy)-3-(thiophen-2-yl)propan-1-amine dont la dénomination commune internationale est duloxetine, et ses sels

pharmaceutiquement acceptables, qui peuvent être préparés selon le brevet EP 0 273 658 ;

- le (1R,2R)-2-(aminométhyl)-N,N-diéthyl-1-phénylcyclopropane-1-carboxamide dont la dénomination commune internationale est milnacipran, et ses sels pharmaceutiquement acceptables, qui peuvent être préparés selon le brevet US 4 478 836 ;

Il a maintenant été trouvé de façon surprenante que l'association du saredutant avec un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ou avec un inhibiteur de la recapture de la sérotonine/norépinephrine augmente significativement les effets pharmacologiques de chacun des composés utilisés seuls, notamment les effets antidépresseurs.

Ainsi, les compositions pharmaceutiques contenant de telles associations peuvent être utiles pour la fabrication de médicaments destinés à la prévention et au traitement des troubles de l'humeur choisis parmi le trouble dépressif majeur, le trouble dépressif résistant, le trouble dysthymique, le trouble dépressif non spécifié, le trouble bipolaire I, le trouble bipolaire II, le trouble cyclothymique, le trouble bipolaire non spécifié, le trouble de l'humeur dû à une affection médicale générale, le trouble de l'humeur induit par une substance, le trouble de l'humeur non spécifié ; des troubles anxieux choisis parmi l'attaque de panique, l'agoraphobie, la phobie sociale, le trouble obsessionnel compulsif, l'état de stress post-traumatique, l'état de stress aigu, le trouble anxieux généralisé, le trouble anxieux induit par une substance.

En particulier les compositions pharmaceutiques contenant de telles associations peuvent être utiles pour la fabrication de médicaments destinés à la prévention et au traitement d'un trouble dépressif majeur.

En particulier également les compositions pharmaceutiques contenant de telles associations peuvent être utiles pour la fabrication de médicaments destinés au traitement des dysfonctions sexuelles associés à un trouble dépressif majeur.

Par dysfonctions sexuelles on entend toutes pathologies telles que définies par l'American Psychiatric Association – DSM-IV-TR, Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 4ème édition, texte révisé (Washington DC, 2000), pages 617-654 et qui incluent les troubles du désir sexuel (c'est-à-dire le trouble : baisse du désir sexuel et le trouble : aversion sexuelle), les troubles de l'excitation sexuelle (c'est-à-dire le trouble de l'excitation sexuelle chez la femme et le trouble de l'érection chez l'homme), les troubles de l'orgasme (c'est-à-dire le trouble de l'orgasme chez la femme, le trouble de l'orgasme chez l'homme, et l'éjaculation précoce), les troubles sexuels avec douleurs (c'est-à-dire la dyspareunie et le vaginisme), la dysfonction

sexuelle due à une affection médicale générale, la dysfonction sexuelle induite par une substance, et les dysfonctions sexuelles non spécifiées.

5 Ainsi selon un de ses aspects, la présente invention a pour objet des compositions pharmaceutiques contenant en association le saredutant ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables avec un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ou avec un inhibiteur de la recapture de la sérotonine/norépinephrine, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

10 En particulier, la présente invention a pour objet des compositions pharmaceutiques contenant en association le saredutant ou l'un des ses sels pharmaceutiquement acceptables avec un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

15 En particulier également, la présente invention a pour objet des compositions pharmaceutiques contenant en association le saredutant ou l'un des ses sels pharmaceutiquement acceptables avec un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine choisi parmi la fluoxetine, le citalopram, l'escitalopram, la paroxetine, la sertraline et la fluvoxamine, ou l'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

20 En particulier également, la présente invention a pour objet des compositions pharmaceutiques contenant en association le saredutant ou l'un des ses sels pharmaceutiquement acceptables avec la fluoxeïne ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

25 En particulier également, la présente invention a pour objet des compositions pharmaceutiques contenant en association le saredutant ou l'un des ses sels pharmaceutiquement acceptables avec le citalopram ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

30 En particulier également, la présente invention a pour objet des compositions pharmaceutiques contenant en association le saredutant ou l'un des ses sels pharmaceutiquement acceptables avec l'escitalopram ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

35 En particulier également, la présente invention a pour objet des compositions pharmaceutiques contenant en association le saredutant ou l'un des ses sels pharmaceutiquement acceptables avec la paroxetine ou l'un de ses sels

pharmaceutiquement acceptables, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

5 En particulier également, la présente invention a pour objet des compositions pharmaceutiques contenant en association le saredutant ou l'un des ses sels pharmaceutiquement acceptables avec la sertraline ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

10 En particulier également, la présente invention a pour objet des compositions pharmaceutiques contenant en association le saredutant ou l'un des ses sels pharmaceutiquement acceptables avec la fluvoxamine ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

15 En particulier également, la présente invention a pour objet des compositions pharmaceutiques contenant en association le saredutant ou l'un des ses sels pharmaceutiquement acceptables avec un inhibiteur de la recapture de la sérotonine/norépinephrine, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

20 En particulier également, la présente invention a pour objet des compositions pharmaceutiques contenant en association le saredutant ou l'un des ses sels pharmaceutiquement acceptables avec un inhibiteur de la recapture de la sérotonine/norépinephrine choisi parmi la venlafaxine, la duloxetine et le milnacipran, ou l'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

25 En particulier également, la présente invention a pour objet des compositions pharmaceutiques contenant en association le saredutant ou l'un des ses sels pharmaceutiquement acceptables avec la venlafaxine ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

30 En particulier également, la présente invention a pour objet des compositions pharmaceutiques contenant en association le saredutant ou l'un des ses sels pharmaceutiquement acceptables avec la duloxetine ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

35 En particulier également, la présente invention a pour objet des compositions pharmaceutiques contenant en association le saredutant ou l'un des ses sels pharmaceutiquement acceptables avec le milnacipran ou l'un de ses sels

pharmaceutiquement acceptables, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

5 Selon un autre de ses aspects, la présente invention a pour objet l'association du saredutant ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables avec un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ou avec un inhibiteur de la recapture de la sérotonine/norépinephrine.

10 En particulier, la présente invention a pour objet l'association du saredutant ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables avec un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine choisi parmi la fluoxétine, le citalopram, l'escitalopram, la paroxetine, la sertraline et la fluvoxamine ou l'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

15 En particulier également, la présente invention a pour objet l'association du saredutant ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables avec un inhibiteur de la recapture de la sérotonine/norépinephrine choisi parmi la venlafaxine, la duloxetine et le milnacipran ou l'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

20 Selon un autre de ses aspects la présente invention a pour objet l'utilisation d'une composition pharmaceutique contenant en association le saredutant ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables avec un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ou avec un inhibiteur de la recapture de la sérotonine/norépinephrine ou l'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, pour la fabrication de médicaments destinés à la prévention et au traitement des troubles de l'humeur choisis parmi le trouble dépressif majeur, le trouble dépressif résistant, le trouble dysthymique, le trouble dépressif non spécifié, le trouble bipolaire I, le trouble bipolaire II, le trouble cyclothymique, le trouble bipolaire non spécifié, le trouble de l'humeur dû à une affection médicale générale, le trouble de l'humeur induit par une substance, le trouble de l'humeur non spécifié ; des troubles anxieux choisis parmi l'attaque de panique, l'agoraphobie, la phobie sociale, le trouble obsessionnel compulsif, l'état de stress post-traumatique, l'état de stress aigu, le trouble anxieux généralisé, le trouble anxieux induit par une substance.

30 En particulier, la présente invention a pour objet l'utilisation d'une composition pharmaceutique contenant en association le saredutant ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables avec un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ou avec un inhibiteur de la recapture de la sérotonine/norépinephrine ou l'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, pour la fabrication de médicaments destinés à la prévention et au traitement d'un trouble dépressif majeur.

35

En particulier également, la présente invention a pour objet l'utilisation d'une composition pharmaceutique contenant en association le saredutant ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables avec un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ou avec un inhibiteur de la recapture de la sérotonine/norépinephrine ou l'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, pour la fabrication de médicaments destinés au traitement des dysfonctions sexuelles associées à un trouble dépressif majeur.

En particulier également, la présente invention a pour objet l'utilisation d'une composition pharmaceutique contenant en association le saredutant ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables avec l'escitolopram ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, pour la fabrication de médicaments destinés à la prévention et au traitement des troubles de l'humeur choisis parmi le trouble dépressif majeur, le trouble dépressif résistant, le trouble dysthymique, le trouble dépressif non spécifié, le trouble bipolaire I, le trouble bipolaire II, le trouble cyclothymique, le trouble bipolaire non spécifié, le trouble de l'humeur dû à une affection médicale générale, le trouble de l'humeur induit par une substance, le trouble de l'humeur non spécifié ; des troubles anxieux choisis parmi l'attaque de panique, l'agoraphobie, la phobie sociale, le trouble obsessionnel compulsif, l'état de stress post-traumatique, l'état de stress aigu, le trouble anxieux généralisé, le trouble anxieux induit par une substance.

En particulier également, la présente invention a pour objet l'utilisation d'une composition pharmaceutique contenant en association le saredutant ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables avec l'escitolopram ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, pour la fabrication de médicaments destinés à la prévention et au traitement d'un trouble dépressif majeur.

En particulier également, la présente invention a pour objet l'utilisation d'une composition pharmaceutique contenant en association le saredutant ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables avec l'escitolopram ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, pour la fabrication de médicaments destinés au traitement des dysfonctions sexuelles associées à un trouble dépressif majeur.

En particulier également, la présente invention a pour objet l'utilisation d'une composition pharmaceutique contenant en association le saredutant ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables avec la paroxétine ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, pour la fabrication de médicaments destinés à la prévention et au traitement des troubles de l'humeur choisis parmi le trouble dépressif majeur, le trouble dépressif résistant, le trouble dysthymique, le trouble dépressif non

spécifié, le trouble bipolaire I, le trouble bipolaire II, le trouble cyclothymique, le trouble bipolaire non spécifié, le trouble de l'humeur dû à une affection médicale générale, le trouble de l'humeur induit par une substance, le trouble de l'humeur non spécifié ; des troubles anxieux choisis parmi l'attaque de panique, l'agoraphobie, la phobie sociale, le trouble obsessionnel compulsif, l'état de stress post-traumatique, l'état de stress aigu, le trouble anxieux généralisé, le trouble anxieux induit par une substance.

En particulier également, la présente invention a pour objet l'utilisation d'une composition pharmaceutique contenant en association le saredutant ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables avec la paroxétine ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, pour la fabrication de médicaments destinés à la prévention et au traitement d'un trouble dépressif majeur.

En particulier également, la présente invention a pour objet l'utilisation d'une composition pharmaceutique contenant en association le saredutant ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables avec la paroxétine ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, pour la fabrication de médicaments destinés au traitement des dysfonctions sexuelles associées à un trouble dépressif majeur.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention a pour objet l'utilisation de l'association du saredutant ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables avec un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ou avec un inhibiteur de la sérotonine/norépinephrine ou l'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, pour la fabrication de médicaments destinés à la prévention et au traitement des troubles de l'humeur choisis parmi le trouble dépressif majeur, le trouble dépressif résistant, le trouble dysthymique, le trouble dépressif non spécifié, le trouble bipolaire I, le trouble bipolaire II, le trouble cyclothymique, le trouble bipolaire non spécifié, le trouble de l'humeur dû à une affection médicale générale, le trouble de l'humeur induit par une substance, le trouble de l'humeur non spécifié ; des troubles anxieux choisis parmi l'attaque de panique, l'agoraphobie, la phobie sociale, le trouble obsessionnel compulsif, l'état de stress post-traumatique, l'état de stress aigu, le trouble anxieux généralisé, le trouble anxieux induit par une substance.

Les excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité, parmi les excipients habituels qui sont connus de l'homme du métier.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse, topique, locale, intra-trachéale, intranasale, transdermique ou rectale, les principes

actifs peuvent être administrés sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des excipients pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour la prévention ou le traitement des troubles ou des maladies ci-dessus.

5 Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intra-trachéale, intraoculaire, intranasale, par inhalation, les formes d'administration topique, transdermique, sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, les formes d'administration rectale et les implants. Pour l'application
10 topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, gels, pommades ou lotions.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention, le principe actif ou les principes actifs sont généralement formulés en unités de dosage. L'unité de dosage contient 2,5 à 500 mg, avantageusement de 10 à 250 mg, de préférence de 10 à
15 150 mg par unité de dosage, pour les administrations quotidiennes, une ou plusieurs fois par jour. Bien que ces dosages soient des exemples de situations moyennes, il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés, de tels dosage appartiennent également à l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le
20 mode d'administration, l'âge, le poids et la réponse dudit patient.

Selon un autre aspect de l'invention, le composé A et l'autre principe actif selon l'invention peuvent être administrés de manière simultanée, séparée ou étalée dans le temps.

On entend par "utilisation simultanée", l'administration des composés de la composition selon l'invention compris dans une seule et même forme pharmaceutique.
25

On entend par "utilisation séparée" l'administration, en même temps, des deux composés de la composition selon l'invention, chacun compris dans une forme pharmaceutique distincte.

On entend par "utilisation étalée dans le temps", l'administration successive du premier composé de la composition selon l'invention, compris dans une forme pharmaceutique, puis, du deuxième composé de la composition selon l'invention, compris dans une forme pharmaceutique distincte.
30

Dans le cas de cette "utilisation étalée dans le temps", le laps de temps écoulé entre l'administration du premier composé de la composition selon l'invention et l'administration du deuxième composé de la même composition selon l'invention n'excède généralement pas 24 heures.
35

Les formes pharmaceutiques unitaires contenant soit un seul des composés constitutifs de la composition selon l'invention, soit l'association des 2 composés qui peuvent être mis en œuvre dans les différents types d'utilisation décrits ci-dessus peuvent par exemple être appropriées à l'administration orale, nasale, parentérale ou transdermique.

Aussi, dans le cas d'une "utilisation séparée" et d'une "utilisation étalée dans le temps", deux formes pharmaceutiques distinctes peuvent être destinées à la même voie d'administration ou à une voie d'administration différente (orale et transdermique ou orale et nasale ou parentérale et transdermique etc.).

L'invention concerne donc également une trousse contenant le composé A et l'autre principe actif selon l'invention dans laquelle ledit composé A, et l'autre principe actif selon l'invention sont dans des compartiments distincts et dans des conditionnements semblables ou différents, et sont destinés à être administrés de manière simultanée, séparée ou étalée dans le temps.

De manière particulière et non limitative, l'augmentation des effets pharmacologiques d'une association selon l'invention du composé A et de la fluoxetine (composé B) a été mise en évidence chez l'animal.

De manière particulière aussi, les effets d'une association selon l'invention du composé A et d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine sont étudiés au cours d'études cliniques.

EXEMPLE 1

On utilise le test in-vivo chez le rat DRL-72 s (de l'anglais Differential Reinforcement of Low-rate-72 seconds) selon la technique décrite par C. Louis et al., Neuropsychopharmacology, 2006,1-8.

Effets comparés sur le pourcentage de récompenses obtenues (appuis renforcés) par rapport au nombre total d'appuis chez le rat après administration par voie intrapéritonéale du composé A seul, du composé B seul et de l'association composé A + composé B versus le contrôle (solvant seul).

Au préalable, on a déterminé les doses minimales actives du composé A seul et du composé B seul dans le test DRL-72 s, à savoir :

- composé A : 10 mg/kg par voie intrapéritonéale ;
- composé B : 5 mg/kg par voie intrapéritonéale

Pour la présente étude une dose faiblement active de composé A seul et une dose inactive de composé B seul et de composé A + composé B ont été sélectionnées.

Le composé A seul à la dose de 3 mg/kg et le composé B seul à la dose de 2,5 mg/kg ont été dissous dans une solution aqueuse de chlorure de sodium à 0,9%

(poids/volume) contenant du Tween 80® à 0,1% (v/v) et administrés par voie intrapéritonéale sous un volume final de 1 ml/kg ;

L'association a été administrée par voie intrapéritonéale par deux administrations simultanées du composé A (3 mg/kg) puis du composé B (2,5 mg/kg).

5 Les doses des composés étant exprimées sous forme de base libre.

Pour le besoin du test, on mesure pour chaque animal l'effet du composé A seul, l'effet du composé B seul et l'effet de l'association composé A + composé B, comparé à l'effet du solvant (contrôle).

10 Chaque rat (n=8) reçoit donc quatre injections étalées dans le temps à savoir le solvant (contrôle), le composé A seul, le composé B seul et l'association composé A + composé B.

15 Les résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau I et sont exprimés en pourcentage de récompenses obtenues par rapport au nombre total d'appuis pendant la durée du test (1 heure), sous forme de moyenne \pm ESM (erreur standard à la moyenne).

TABLEAU I

	% appuis renforcés / nombre total d'appui (n = 8 rats)
Contrôle solvant	3,07 \pm 0,48 %
Composé A 3mg/kg	6,41 \pm 1,73 %
Composé B 2,5mg/kg	3,82 \pm 0,76 %
25 Composé A 3mg/kg + Composé B 2,5mg/kg	11,01 \pm 2,6 % *

* p < 0,05 versus contrôle

30 Les résultats obtenus montrent que :

- le composé A administré seul à la dose de 3 mg / kg modifie peu le nombre de pourcentage de récompenses obtenues par rapport au contrôle, de plus cette augmentation n'est pas statistiquement significative

35 - le composé B administré seul à la dose de 2,5 mg / kg ne modifie pas le nombre de pourcentage de récompenses obtenues par rapport au contrôle.

- l'association du composé A et du composé B augmente nettement le nombre de pourcentage de récompenses obtenues par rapport au contrôle et cette augmentation est statistiquement significative.

5 Ainsi l'association du composé A et du composé B selon l'invention, montre de manière inattendue ses effets positifs sur le comportement des animaux dans ce test, permettant de confirmer le potentiel anti-dépressif de l'association pour une application en thérapeutique.

EXEMPLE 2

10 Les effets d'une association selon l'invention du saredutant avec l'escitalopram sont évalués au cours d'études cliniques de huit semaines, multicentriques randomisées, en double-aveugle comparant un groupe recevant une dose fixe de saredutant une fois par jour associée à une dose fixe d'escitalopram une fois par jour avec un groupe recevant du placebo saredutant associé à une dose fixe d'escitalopram et avec un autre groupe recevant du placebo saredutant associé avec du placebo escitalopram.

15 Ces études cliniques sont effectuées sur des patients adultes, males ou femelles, présentant un trouble dépressif majeur tel que défini par les critères du Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4^{ème} édition, texte révisé (DSM-IV-TR) et confirmé par les critères du Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI), Lecrubier Y. et al., Eur. Psychiatr., 1997, 12, 224-231.

20 On mesure le changement du score total sur l'échelle d'évaluation de la dépression d'Hamilton comprenant 17 items (HAM-D, de l'anglais Hamilton Depression Rating Scale) entre la dernière visite (prévue au 56^{ème} jour) et la première visite (avant le début du traitement) par rapport au groupe placebo. L'échelle d'évaluation de la dépression d'Hamilton est définie par Hamilton M., J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1960, 23, 56-62.

25 On mesure aussi le changement du score total du CSFQ comprenant 14 items (de l'anglais Changes in Sexual Functioning Questionnaire) entre la dernière visite (prévue au 56^{ème} jour) et la première visite (avant le début du traitement) par rapport au groupe placebo. Le CSFQ est définie par Clayton AH et al., Psychopharmacol. Bull., 1997, 33, 731-745.

EXEMPLE 3

35 Les effets d'une association selon l'invention du saredutant avec la paroxétine sont évalués au cours d'études cliniques de huit semaines, multicentriques, randomisées, en double aveugle comparant un groupe recevant une dose fixe de saredutant une fois par jour associée à une dose fixe de paroxétine une fois par jour

avec un groupe recevant du placebo saredutant associé à une dose fixe de paroxétine et avec un autre groupe recevant du placebo saredutant associé avec du placebo paroxétine.

5 Ces études cliniques sont effectuées sur des patients adultes, males ou femelles, présentant un trouble dépressif majeur tel que défini par les critères du Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4^{ème} édition, texte révisé (DSM-IV-TR) et confirmé par les critères du Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI), Lecrubier Y. et al., Eur. Psychiatr., 1997, 12, 224-231.

10 On mesure le changement du score total sur l'échelle d'évaluation de la dépression d'Hamilton comprenant 17 items (HAM-D, de l'anglais Hamilton Depression Rating Scale) entre la dernière visite (prévue au 56^{ème} jour) et la première visite (avant le début du traitement) par rapport au groupe placebo. L'échelle d'évaluation de la dépression d'Hamilton est définie par Hamilton M., J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1960, 23, 56-62.

15 On mesure aussi le changement du score total du CSFQ comprenant 14 items (de l'anglais Changes in Sexual Functioning Questionnaire) entre la dernière visite (prévue au 56^{ème} jour) et la première visite (avant le début du traitement) par rapport au groupe placebo. Le CSFQ est définie par Clayton AH et al., Psychopharmacol. Bull., 1997, 33, 731-745.

20 **EXEMPLE 4 : Gélule à 30 mg de saredutant.**

Saredutant (exprimé en base)	30,0 mg
Lactose monohydrate (200 mesh)	QSP 400,0 mg
Croscarmellose sodium	8,0 mg
Stéarate de magnésium	4,0 mg

25 Eau purifiée*

QS

Pour une gélule opaque de taille 0, remplie à 400,0 mg

* évaporée au séchage après la granulation humide.

EXEMPLE 5 : Gélule à 100 mg de saredutant.

Saredutant (exprimé en base) 100,0 mg

30 Lactose monohydrate (200 mesh) QSP 400,0 mg

Croscarmellose sodium 8,0 mg

Stéarate de magnésium 4,0 mg

Eau purifiée* QS

Pour une gélule opaque de taille 0, remplie à 400,0 mg

35 * évaporée au séchage après la granulation humide.

REVENDEICATIONS

- 5 1. Compositions pharmaceutique contenant en association le saredutant ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables avec un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ou avec un inhibiteur de la recapture de la sérotonine/norépinephrine, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.
- 10 2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 contenant en association le saredutant ou l'un des ses sels pharmaceutiquement acceptables avec un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.
- 15 3. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 ou la revendication 2 contenant en association le saredutant ou l'un des ses sels pharmaceutiquement acceptables avec un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine choisi parmi la fluoxetine, le citalopram, l'escitalopram, la paroxetine, la sertraline et la fluvoxamine, ou l'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.
- 20 4. Composition pharmaceutique selon la revendication 3 contenant en association le saredutant ou l'un des ses sels pharmaceutiquement acceptables avec la fluoxetine ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.
- 25 5. Composition pharmaceutique selon la revendication 3 contenant en association le saredutant ou l'un des ses sels pharmaceutiquement acceptables avec le citalopram ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.
- 30 6. Composition pharmaceutique selon la revendication 3 contenant en association le saredutant ou l'un des ses sels pharmaceutiquement acceptables avec l'escitalopram ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.
- 35 7. Composition pharmaceutique selon la revendication 3 contenant en association le saredutant ou l'un des ses sels pharmaceutiquement acceptables avec la paroxetine ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

8. Composition pharmaceutique selon la revendication 3 contenant en association le saredutant ou l'un des ses sels pharmaceutiquement acceptables avec la sertraline ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.
- 5 9. Composition pharmaceutique selon la revendication 3 contenant en association le saredutant ou l'un des ses sels pharmaceutiquement acceptables avec la fluvoxamine ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.
- 10 10. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 contenant en association le saredutant ou l'un des ses sels pharmaceutiquement acceptables avec un inhibiteur de la recapture de la sérotonine/norépinephrine, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.
- 15 11. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 ou la revendication 10 contenant en association le saredutant ou l'un des ses sels pharmaceutiquement acceptables avec un inhibiteur de la recapture de la sérotonin/norépinephrine choisi parmi la venlafaxine, la duloxetine et le milnacipran, ou l'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.
- 20 12. Composition pharmaceutique selon la revendication 11 contenant en association le saredutant ou l'un des ses sels pharmaceutiquement acceptables avec la venlafaxine ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.
- 25 13. Composition pharmaceutique selon la revendication 11 contenant en association le saredutant ou l'un des ses sels pharmaceutiquement acceptables avec la duloxetine ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.
- 30 14. Composition pharmaceutique selon la revendication 11 contenant en association le saredutant ou l'un des ses sels pharmaceutiquement acceptables avec le milnacipran ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.
- 35 15. Association du saredutant ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables avec un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ou avec un inhibiteur de la recapture de la sérotonine/norépinephrine.
16. Association du saredutant selon la revendication 15 ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables avec un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine choisi parmi la fluoxétine, le citalopram, l'escitalopram, la paroxétine,

la sertraline et la fluvoxamine ou l'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

- 5
17. Association du sareдутant selon la revendication 15 ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables avec un inhibiteur de la recapture de la sérotonine/norépinéphrine choisi parmi la venlafaxine, la duloxetine et le milnacipran ou l'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.
- 10
18. Utilisation d'une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 14 pour la fabrication de médicaments destinés à la prévention et au traitement des troubles de l'humeur choisis parmi le trouble dépressif majeur, le trouble dépressif résistant, le trouble dysthymique, le trouble dépressif non spécifié, le trouble bipolaire I, le trouble bipolaire II, le trouble cyclothymique, le trouble bipolaire non spécifié, le trouble de l'humeur dû à une affection médicale générale, le trouble de l'humeur induit par une substance, le trouble de l'humeur non spécifié ; des troubles anxieux choisis parmi l'attaque de
- 15
- panique, l'agoraphobie, la phobie sociale, le trouble obsessionnel compulsif, l'état de stress post-traumatique, l'état de stress aigu, le trouble anxieux généralisé, le trouble anxieux induit par une substance.
- 20
19. Utilisation selon la revendication 18 pour la prévention et le traitement d'un trouble dépressif majeur.
- 20
20. Utilisation selon la revendication 19 pour le traitement des dysfonctions sexuelles associées à un trouble dépressif majeur.
- 25
21. Utilisation d'une composition pharmaceutique selon la revendication 6 pour la fabrication de médicaments destinés à la prévention et au traitement des troubles de l'humeur choisis parmi le trouble dépressif majeur, le trouble dépressif résistant, le trouble dysthymique, le trouble dépressif non spécifié, le trouble bipolaire I, le trouble bipolaire II, le trouble cyclothymique, le trouble bipolaire non spécifié, le trouble de l'humeur dû à une affection médicale générale, le trouble de l'humeur induit par une substance, le trouble de l'humeur non spécifié ; des troubles anxieux choisis parmi l'attaque de
- 30
- panique, l'agoraphobie, la phobie sociale, le trouble obsessionnel compulsif, l'état de stress post-traumatique, l'état de stress aigu, le trouble anxieux généralisé, le trouble anxieux induit par une substance.
- 35
22. Utilisation selon la revendication 21 pour la prévention et le traitement d'un trouble dépressif majeur.
23. Utilisation selon la revendication 22 pour le traitement des dysfonctions sexuelles associées à un trouble dépressif majeur.

- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
24. Utilisation d'une composition pharmaceutique selon la revendication 7 pour la fabrication de médicaments destinés à la prévention et au traitement des troubles de l'humeur choisis parmi le trouble dépressif majeur, le trouble dépressif résistant, le trouble dysthymique, le trouble dépressif non spécifié, le trouble bipolaire I, le trouble bipolaire II, le trouble cyclothymique, le trouble bipolaire non spécifié, le trouble de l'humeur dû à une affection médicale générale, le trouble de l'humeur induit par une substance, le trouble de l'humeur non spécifié ; des troubles anxieux choisis parmi l'attaque de panique, l'agoraphobie, la phobie sociale, le trouble obsessionnel compulsif, l'état de stress post-traumatique, l'état de stress aigu, le trouble anxieux généralisé, le trouble anxieux induit par une substance.
 25. Utilisation selon la revendication 24 pour le traitement et la prévention d'un trouble dépressif majeur.
 26. Utilisation selon la revendication 25 pour le traitement des dysfonctions sexuelles associées à un trouble dépressif majeur.